



(19) **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 197 45 121 A 1**

(51) Int. Cl.⁶:
G 01 P 5/20
G 01 P 5/08
A 61 K 9/16
A 61 K 9/20
// A 61 J 3/06

(21) Aktenzeichen: 197 45 121.7
(22) Anmeldetag: 13. 10. 97
(43) Offenlegungstag: 15. 4. 99

DE 197 45 121 A 1

(71) Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:
Blank, Volker, 51069 Köln, DE; Bücheler, Manfred,
51491 Overath, DE; Elgeti, Klaus, Prof. Dr.-Ing.,
51467 Bergisch Gladbach, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 44 06 046 C2
WO 96 14 928 A1

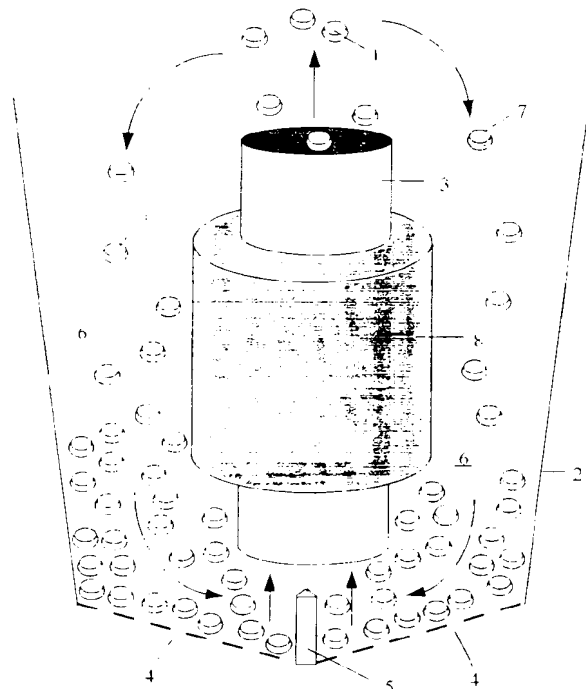
BRUCHHAUSEN, Franz (Hrsg.): Hagers Handbuch
der
pharm. Praxis, Berlin u.a., Springer Verlag,
1991, Bd.2, S.962,963;
KIRK-OTHMER. Encyclopedia of chemical
technology,
John Wiley & Sons, Inc., 1994, S.220-222;
JP 57-4512 A., In: Patents Abstracts of Japan,
P-111, April 21, 1982, Vol. 6, No. 62;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Messung der Umlaufgeschwindigkeit in zirkulierenden Wirbelschichten

(57) Bei dem Verfahren zur Messung der Umlaufzeit von Partikeln (1) werden die Partikel (1) in einer Wirbelschicht-apparatur oder in einem pneumatischen Mischer durch ein Steigrohr (3) nach oben gefördert, fallen aus dem Steigrohr (3) zurück in einen außerhalb gelegenen Rin-graum (6) und gelangen von dort erneut ins Steigrohr (3). Die dafür benötigte Umlaufzeit kann dadurch gemessen werden, daß ein Partikel (7) mit einer elektrisch leitfähigen Markierung versehen wird und bei jedem Durchgang durch das Steigrohr (3) durch mindestens einen indukti-ven Sensor (8) detektiert wird. Vorzugsweise bestehen die Partikel (1, 7) aus pharmazeutischen Tabletten, Pellets oder Granulat.



DE 197 45 121 A 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Messung der Umlaufzeit von Partikeln, die in einer Wirbelschichtapparat-ur oder in einem pneumatischen Mischer durch ein Steigrohr nach oben gefördert, aus dem Steigrohr zurück in einen außerhalb gelegenen Ringraum fallen und von dort erneut ins Steigrohr gelangen.

Nach dem Stand der Technik sind verschiedene Methoden bekannt, um das Verhalten von einzelnen Partikeln in einer Schüttung bzw. einer Wirbelschicht zu studieren.

Die einfachste, aber ungenaue Methode besteht darin, Tabletten oder Pellets farblich zu markieren und die Häufigkeit des Erscheinens einer markierten Tablette an der Oberfläche in der Beschichtungsapparatur visuell durch Messung der Zeitabstände mit Hilfe einer Stoppuhr zu bestimmen. In analoger Weise kann die Zeit gemessen werden, die ein markiertes Pellet benötigt, um eine markierte Meßstrecke am Schauglas der Anlage zu passieren. Daraus wird dann der Massenstrom im Steigrohr berechnet.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, einige Partikel mit einer radioaktiven Markierung zu versehen. Die vertikale Vermischung von Partikeln in der Wirbelschicht wird dann durch Detektion radioaktiver Partikel, die anfangs auf die Bettoberfläche gebracht werden, bestimmt. Mehrere Detektoren sind in verschiedenen Abständen unterhalb der Bettoberfläche angebracht.

Ferner ist es bekannt, zur Messung der Verweilzeit in einer zirkulierenden Wirbelschicht die Partikel mit einer fluoreszierenden Substanz zu markieren, die durch eine Lichtquelle im Steigrohr zur Lichtemission angeregt wird. Beim Passieren eines Lichtdetektors werden elektrische Signale erzeugt, die durch ein Meßwertprogramm aufgezeichnet werden. Somit bestimmt man ebenfalls die Zeit, die die Partikel zum Passieren einer bestimmten Strecke benötigen. Anstelle einer fluoreszierenden Markierung kann auch eine Markierung mit Hilfe einer lumineszierenden Substanz erfolgen.

Die Umlaufzeit von Partikeln in zirkulierenden Wirbelschichten und deren Verteilungsbreite sind wichtige Größen für die Prozeßführung und -optimierung. Mit dem bloßen Auge ist es nicht möglich, die Umlaufzeit eines Partikels und deren Verteilungsbreite zu bestimmen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Bestimmung der Partikelumlaufzeit in Wirbelschicht- oder Mischapparaturen zu entwickeln, in denen die Partikel durch ein Steigrohr zirkulieren. Das Meßverfahren soll universell anwendbar sein und mit möglichst geringem apparativen Aufwand zu realisieren sein.

Diese Aufgabe wird in einer Wirbelschichtapparatur oder in einem pneumatischen Mischer, bei denen die Partikel aus dem Steigrohr zurück in einen außerhalb gelegenen Ringraum fallen und von dort erneut ins Steigrohr gelangen, nach der Erfindung dadurch gelöst, daß ein Partikel mit einer elektrisch leitfähigen Markierung versehen wird und bei jedem Durchgang durch das Steigrohr durch mindestens einen induktiven Sensor detektiert wird.

Besonders bewährt hat sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Messung der Umlaufzeit bei pharmazeutischen Tabletten, Pellets oder bei Granulat.

Vorteilhaft besteht die elektrisch leitfähige Markierung aus einem in das Partikel eingebetteten oder aufgeklebten Metallteilchen oder aus einer metallischen Beschichtung oder einer einhüllenden oder aufgeklebten Folie.

Zweckmäßig werden das Gewicht der elektrisch leitfähigen Markierung und das Partikelgewicht vor der Markierung so aufeinander abgestimmt, daß das Gewicht des markierten Partikels mit dem mittleren Gewicht aller am Wir-

beschichtungsprozeß teilnehmenden Partikel übereinstimmt.

Eine wichtige Anwendung der Erfindung besteht darin, daß die Umlaufzeiten on-line während der Beschichtung der Tabletten oder Pellets mit einem Lack oder während des Granulatwachstums gemessen werden.

Gemäß einer Weiterentwicklung der Erfindung besteht ferner die Möglichkeit, mit Hilfe zweier, am Steigrohr in verschiedener Höhe angebrachter Sensoren aus einer Laufzeitmessung die Strömungsgeschwindigkeit der Partikel im Steigrohr zu bestimmen.

Mit der Erfindung werden folgende Vorteile erzielt: Das zu detektierende Partikel mit Metall (Tablette, Pellet oder Granulat) ist schnell und einfach zu präparieren. Damit es sich nicht in Abmessungen und Gewicht von den anderen unterscheidet, muß das Mindestgewicht eines Partikels des zu untersuchenden Feststoffs dem Gewicht der kleinsten feststellbaren Metallmenge (ca. 0,5 mg) entsprechen.

Das Meßgerät ist schnell zu installieren und sofort einsatzbereit, da keine Kalibrierung notwendig ist.

Der Bodenabstand des Steigrohres ist stufenlos einstellbar. Durch Aufsätze kann die Länge des Steigrohres vergrößert werden.

Das gemessene Umlaufzeitprofil kann während des Prozesses auf einem Monitor verfolgt werden, und gegebenenfalls Störungen im Produktfluß erkannt und beseitigt werden (Prozeßüberwachung). Eine automatische Regelung des Volumenstroms der Zuluft bei Gewichtsänderung der Partikel (z. B. durch Trocknung oder Beschichten) mit der Umlaufzeit als Regelgröße ist denkbar (Prozeßregelung).

Mit dem Metalldetektor ist eine Optimierung von folgenden Prozessen in einer zirkulierenden Wirbelschicht mit zentralem oder getrenntem Steigrohr möglich:

1. Beschichten von Pellets, Tabletten und Granulaten

Beim Beschichten in Wirbelschichtcoatern wird die Auftragssubstanz ungleichmäßig auf die Partikel verteilt, was z. B. Variationen in der Wirkstofffreisetzung verursacht. Um auf jede Tablette die gleiche Menge aufzutragen, ist es daher notwendig, daß alle Tabletten die Sprühzone gleich häufig passieren, d. h. am Prozeßende die gleiche Umlaufanzahl aufweisen. Mit Hilfe des Metalldetektors läßt sich zeigen, ob die Partikel in den vorhandenen Wirbelschichtcoatern unter optimierten Bedingungen gleichmäßig beschichtet werden oder dieses nur durch Einengung der Umlaufzeitverteilung mit konstruktiven Änderungen zu erreichen ist.

2. Mischen von Feststoffen

Die Messung der Umlaufzeit ermöglicht eine systematische Optimierung von Mischgütern und Mischzeit in einem pneumatischen Mischer.

Wichtige Parameter für die Optimierung beider Verfahren sind: Luftvolumenstrom, Bodenabstand des zentralen Steigrohres, Länge des Steigrohres, Ansatzgröße, Partikelgewicht und -größe.

Im Folgenden wird die Erfindung an Hand von Ausführungsbeispielen und Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 ein Steigrohr in einer Wirbelschichtapparatur oder pneumatischen Mischer mit einem Metalldetektor und **Fig. 2** ein Steigrohr mit zwei Metalldetektoren.

Gemäß **Fig. 1** zirkulieren die Tabletten **1** in einem Behälter **2** durch ein zentrales vertikales Steigrohr **3**. An dem konischen Luftverteilerboden **4** des Behälters wird Fluidisierluft eingeblasen, so daß sich an Boden **4** eine Wirbelschicht ausbildet. Durch die Düse **5** werden die Tabletten **1** mit einem Lack besprüht (Coating). Wegen der größeren freien Querschnittsfläche des Luftverteilerbodens **4** unterhalb des

Steigrohr **3** herrscht dort eine höhere Luftgeschwindigkeit als im äußeren Ringraum **6**, wo die Tabletten nur fluidisiert werden. Die Tabletten **1** werden pneumatisch durch das Steigrohr **3** gefördert und fallen in den äußeren Ringraum **6** zurück, nachdem sie das Steigrohr **3** verlassen haben. Wegen dieser erzwungenen Produktführung (Zirkulation) passieren alle Tabletten **1** das Steigrohr **3**.

Zur Markierung wird eine einzelne Tablette **7** mit ca. 1 mg Metall präpariert. Dazu wird entweder ein Metallspan in den Kern eingepreßt oder auf die Tablette geklebt. Da das Tablettengewicht immer einer Verteilung unterliegt, benutzt man beim Aufkleben eine der leichteren Tabletten, deren Gewicht nach der Präparation entweder dem Mittelgewicht oder dem der schwereren Tabletten entspricht. Wichtig ist dabei, daß das Gewicht der elektrisch leitfähigen Markierung und das Tablettengewicht vor der Markierung so aufeinander abgestimmt werden, daß das Gewicht der markierten Tablette mit dem mittleren Gewicht aller am Wirbelschichtprozeß teilnehmenden Tabletten übereinstimmt.

Die markierte Tablette **7** wird mit den anderen Tabletten **1** in den Produktbehälter **2** gegeben. Wenn die präparierte Tablette **7** in dem Steigrohr **3** aufsteigt, wird sie durch einen handelsüblichen induktiven Sensor **8**, der das Steigrohr **3** umschließt, detektiert. Das Steigrohr **3** ist aus leitendem Kunststoff gefertigt, um elektrische Aufladungen zu vermeiden.

Der induktive Sensor **8** ist an ein Steuergerät angeschlossen. Beide Komponenten sind durch zwei Koaxkabel miteinander verbunden. Das Steuergerät enthält die elektronischen Baugruppen und die Bedienungselemente und speist eine Senderspule im Sensor **8** mit einer hochfrequenten Wechselspannung. Es entsteht ein elektromagnetisches Feld, das sich verändert, sobald sich ein Metallteil hindurchbewegt (Induktionsprinzip). Eine Empfängerspule im Sensor **8** erfaßt diese Veränderung und gibt das Meßsignal zur Auswertung in das Steuergerät. Das Meßsignal wird im Steuergerät analog aufbereitet und digital ausgewertet. Wenn die Elektronik ein Metallteil erkennt, wird ein Signal über eine serielle Schnittstelle an ein Meßwert Erfassungsprogramm gesendet, das den Zeitpunkt der Metaldetektion aufzeichnet. Ein Auswerteprogramm erlaubt die Aufzeichnung der gemessenen Umlaufzeiten, die Darstellung eines Histogramms der Umlaufzeiten, sowie die Bestimmung der Korrelation zwischen Umlaufanzahl und Zeit.

Gemäß Fig. 2 sind an dem Steigrohr **3** zwei induktive Sensoren **8** und **8a** angebracht. Dies erlaubt eine direkte Geschwindigkeitsmessung der Tabletten im Steigrohr. Die Geschwindigkeit ergibt sich unmittelbar aus der Differenz der beiden Zeitpunkte für den Durchgang der markierten Tablette an den beiden Sensoren (Laufzeit) und der Wegstrecke zwischen diesen Sensoren (Geschwindigkeit = Weg/Zeit).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Messung der Umlaufzeit von Partikeln (**1**), die in einer Wirbelschichtapparatur oder in einem pneumatischen Mischer durch ein Steigrohr (**3**) nach oben gefördert, aus dem Steigrohr (**3**) zurück in einen außerhalb gelegenen Ringraum (**6**) fallen und von dort erneut ins Steigrohr (**3**) gelangen, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Partikel (**7**) mit einer elektrisch leitfähigen Markierung versehen wird und bei jedem Durchgang durch das Steigrohr (**3**) durch mindestens einen induktiven Sensor (**8**) detektiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Partikel (**1**, **7**) aus pharmazeutischen Tabletten, Pellets oder Granulat bestehen.

3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die elektrisch leitfähige Markierung aus einem in das Partikel (**7**) eingebetteten oder aufgeklebten Metallteilchen oder aus einer metallischen Beschichtung oder Folie besteht.

4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gewicht der elektrisch leitfähigen Markierung und das Partikelgewicht vor der Markierung so aufeinander abgestimmt werden, daß das Gewicht des markierten Partikels (**7**) mit dem mittleren Gewicht aller am Wirbelschichtprozeß teilnehmenden Partikel (**1**) übereinstimmt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umlaufzeiten on-line während der Beschichtung der Tabletten oder Pellets mit einem Lack oder während des Granulatwachstums gemessen werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß mit Hilfe zweier, am Steigrohr (**3**) in verschiedener Höhe angebrachter Sensoren (**8**, **8a**) aus einer Laufzeitmessung die Strömungsgeschwindigkeit der Partikel (**1**) im Steigrohr (**3**) bestimmt wird.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

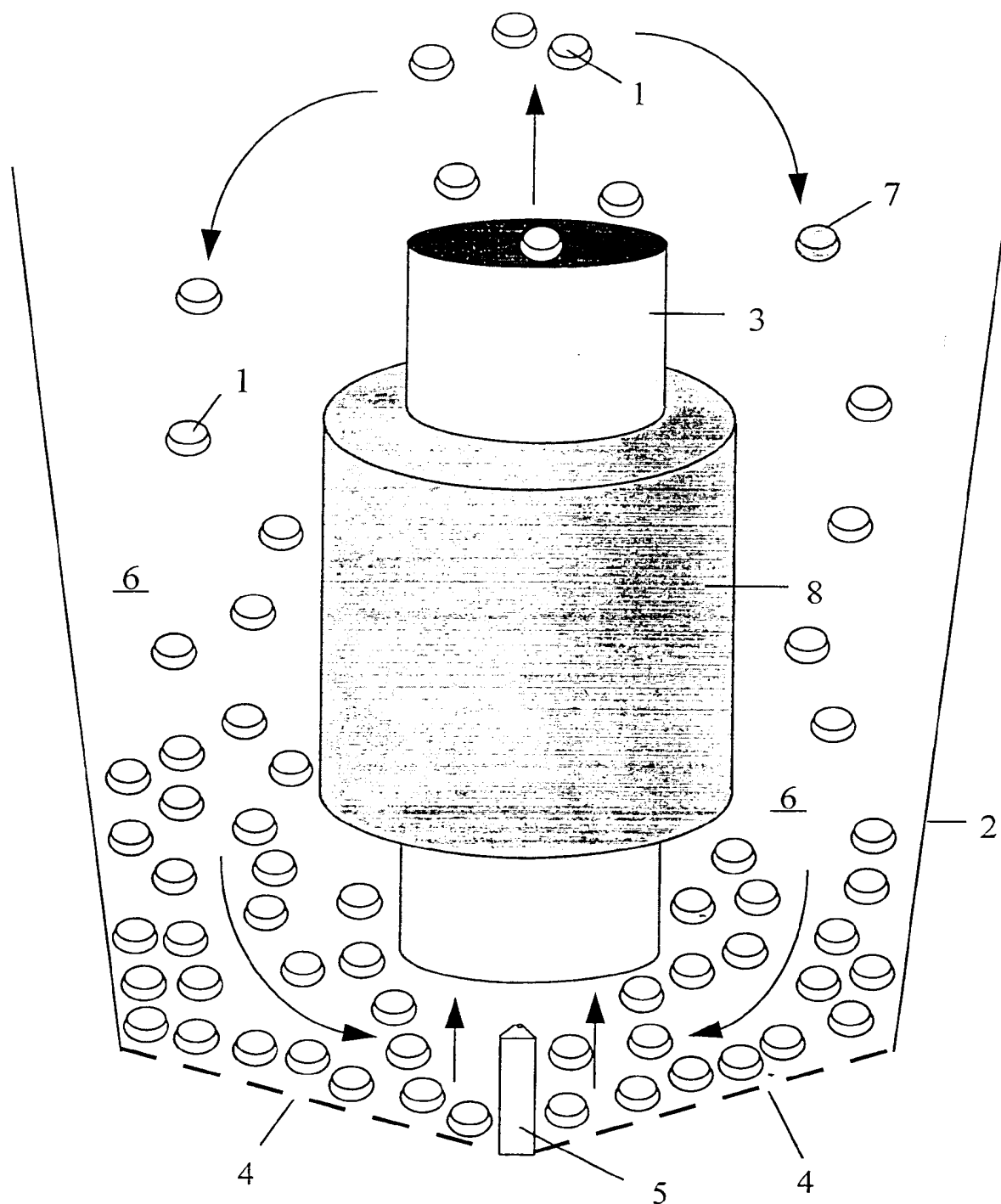


Fig. 1

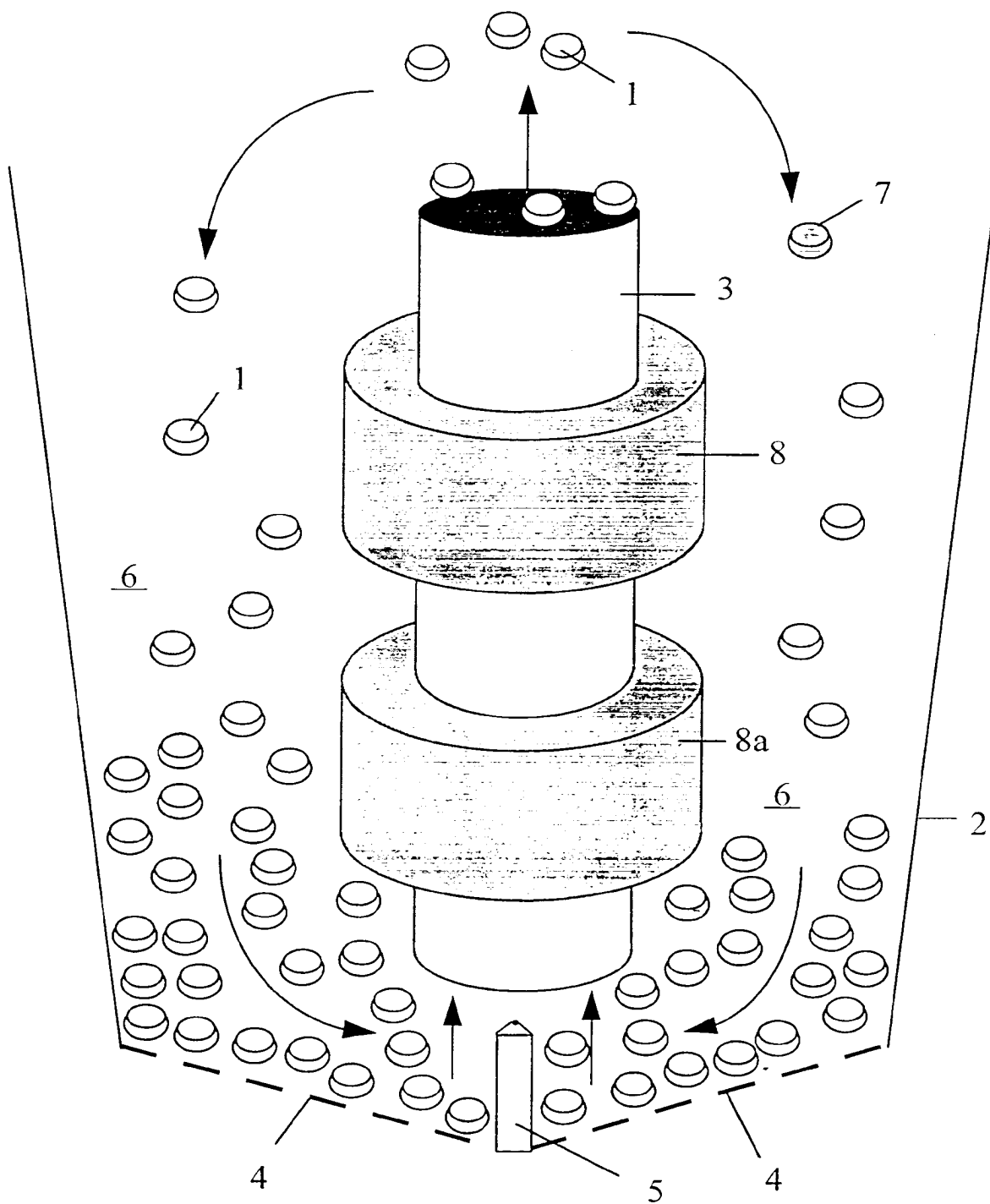


Fig. 2